

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 920**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61P 5/24** (2006.01)

**A61P 15/08** (2006.01)

**A61P 15/12** (2006.01)

**A61P 5/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2002 E 02762444 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 1418895**

54 Título: **Sistema terapéutico transdermal a base de adhesivos de contacto de poliacrilato sin grupos funcionales**

30 Prioridad:

**24.08.2001 DE 10141652**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.03.2013**

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
(100.0%)  
LOHMANNSTRASSE 2  
56626 ANDERNACH, DE**

72 Inventor/es:

**KLEIN, ROBERT-PETER;  
HILLE, THOMAS y  
THEOBALD, FRANK**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 397 920 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Sistema terapéutico transdermal a base de adhesivos de contacto de poliacrilato sin grupos funcionales

5 En el caso de sistemas terapéuticos transdermales (STT) se trata de productos farmacéuticos planos, estructurados a modo capas, en los que uno o varios principios activos, con o sin coadyuvantes (p. ej. aceleradores de la penetración) están embutidos en una matriz polímera eventualmente adhesiva por contacto. Por norma general, esta matriz polímera se prepara revistiendo una lámina de soporte con la masa polímera que contiene el principio activo y, a continuación, proveyéndola de una lámina de cubierta la cual se mantiene sobre la piel también durante la  
10 aplicación del sistema terapéutico transdermal. La lámina de soporte sirve como capa protectora para la matriz polímera durante el tiempo de almacenamiento y, eventualmente, como ayuda de aplicación para la aplicación posterior del sistema terapéutico transdermal.

15 Sistemas terapéuticos transdermales posibilitan una aportación continua del principio activo a lo largo de todo el período de aplicación. Por lo tanto, en relación con sus perfiles de concentración-tiempo son equiparables a las infusiones continuas por goteo. En el mercado de los medicamentos se encuentran hoy en día numerosos sistemas terapéuticos transdermales con diferentes principios activos y combinaciones de principios activos. Uno de los sectores de indicación más importantes para sistemas terapéuticos transdermales es la terapia de sustitución hormonal, en particular en el caso de mujeres en la menopausia. En los primeros años de la terapia de sustitución  
20 hormonal transdermal se emplearon para ello, ante todo, mono-preparados con contenido en estrógenos. Recientemente, sin embargo, se ofrecen sistemas terapéuticos transdermales que contienen una combinación de estrógenos (p. ej.  $17\beta$ -estradiol) y gestágenos (p. ej. noretisterona). La testosterona, la hormona sexual masculina pertenece asimismo al grupo de las hormonas esteroides que encuentran aplicación en el marco de una terapia de sustitución hormonal, en particular en el tratamiento del hipogonadismo.

25 Una serie de sistemas terapéuticos transdermales adquiribles en el comercio están contruidos como los denominados sistemas de matriz. En este caso, se trata de sistemas en los que la matriz polímera estructurada de forma adhesiva por contacto o no adhesiva por contacto contiene al principio activo en forma disuelta o suspendida. En tal caso, la matriz polímera consiste la mayoría de las veces en adhesivos por contacto a base de poliacrilatos.

30 Los poliacrilatos utilizados en este caso se preparan a partir de monómeros (ácido acrílico y ácido metacrílico así como en cada caso sus ésteres, eventualmente con acetato de vinilo) que contienen grupos funcionales. Estos grupos funcionales pueden superar sin modificación la polimerización de los monómeros empleados y afectan de manera decisiva a las propiedades del poliacrilato resultante – en particular la pegajosidad (“tackiness”) y la capacidad de adherencia - .

35 Así, a partir del documento EP 614 356 se conocen formulaciones de pegamentos sobre una base de poliacrilato en los que la proporción de la suma de ácido acrílico, metacrilato de glicidilo y acrilato de hidroxietilo oscila entre 4,8 y 5,5% en peso (véase la Tabla 3 de este documento).

40 En el documento JP 2-255 611 A se da a conocer un preparado de emplasto con contenido en principio activo, con un principio activo de carácter básico y una capa adhesiva por contacto sobre un soporte flexible. El adhesivo de contacto se puede obtener por polimerización de un (met)acrilato de alquilo y/o de un monómero alcoxi-modificado. En un sistema terapéutico transdermal concreto con un polímero base consistente en 60% de éster iso-octílico del ácido acrílico y 40% de metacrilato de metilo se incorpora como principio activo escopolamina en forma de una base libre. Mediante los grupos hidroxilo y carboxilo en el polímero acrílico del adhesivo de contacto se retiene temporalmente el principio activo y se libera de forma retardada en el tiempo, pero de forma cuantitativa.

45 El documento WO 02/24157 A2 da a conocer una composición de adhesivos de contacto para uso en aplicaciones terapéuticas transdermales, que se pueden preparar a partir de mezclas de acrilato de alquilo o bien (met)acrilato de alquilo y monómeros nitrogenados polimerizables y no cíclicos, en particular vinilamidas, acrilamidas o metacrilamidas N-sustituidas.

50 El documento US 6.210.705 B1 da a conocer un medicamento y un procedimiento para el tratamiento de trastornos de la atención y trastornos de la atención con hiperactividad, el cual contiene como principio activo fenidato de metilo en una forma de aplicación tópica. Para formas de realización adhesivas se indican polímeros naturales y sintéticos, entre otros, preferiblemente, adhesivos sobre una base de poliacrilato.

55 El experto en la materia diferencia poliacrilatos con grupos -OH (grupos hidroxilo) y aquellos con grupos -COOH (grupos carboxilo) en calidad de grupos funcionales. A los poliacrilatos con contenido en grupos hidroxilo pertenece, por ejemplo, Durotak 2287, a los poliacrilatos con contenido en grupos carboxilo pertenece, por ejemplo, Durotak

2051, ambos producidos por la razón social National Starch. Estos poliacrilatos se han manifestado como polímeros adhesivos de contacto estables y bien compatibles para la producción de sistemas terapéuticos transdermales que contienen hormonas esteroides en calidad de principios activos.

5 Lo desventajoso en el caso de los sistemas terapéuticos transdermales, cuyas matrices polímeras contienen poliacrilatos, que contienen a los grupos funcionales mencionados (grupo hidroxilo, grupo carboxilo) es el escaso aprovechamiento del principio activo. Esto se puede observar, en particular, en el caso de sistemas terapéuticos transdermales con contenido en hormonas. En tal caso, por un aprovechamiento escaso del principio activo se ha de entender que transcurrido el tiempo de aplicación previsto del sistema terapéutico transdermal queda en el sistema terapéutico transdermal "consumido" una cantidad relativamente grande del principio activo sin aprovechar en comparación con la cantidad total contenida en este sistema terapéutico transdermal antes del comienzo de la administración.

15 Dado que, en parte, se emplean principios activos muy caros en sistemas terapéuticos transdermales, no es deseable el escaso aprovechamiento del principio activo desde puntos de vista económicos y ecológicos. Finalmente, en el caso de una mayor concentración de principios activos farmacéuticos que actúan de forma tóxica, un contenido residual elevado puede representar también un cierto potencial de riesgo para una ingesta abusiva de una dosis elevada.

20 De acuerdo con la invención, este inconveniente se resuelve mediante un sistema terapéutico transdermal que, en calidad de polímero base para la matriz polímera, contiene un poliacrilato adhesivo de contacto que contiene una proporción extremadamente reducida de grupos hidroxilo y/o grupos carboxilo, de modo que éste puede designarse como "esencialmente exento de grupos funcionales". Esto es tanto más sorprendente cuanto que en los círculos científicos, la presencia de grupos funcionales, en particular grupos hidroxilo y/o grupos carboxilo en los poliacrilatos, se considera como premisa de una buena cohesión y/o adhesión de la matriz polímera.

25 En calidad de poliacrilatos que, de acuerdo con la invención, están "esencialmente exentos de grupos funcionales" entran en consideración polímeros (homopolímeros, copolímeros y copolímeros de bloques) a base de ésteres del ácido acrílico y/o ésteres del ácido metacrílico.

30 En calidad de monómeros para la preparación del poliacrilato de acuerdo con la invención entran en tal caso en consideración, en particular, acrilato de n-butilo, metacrílico de n-butilo, acrilato de etilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrílico de etilo, acrilato de metilo, metacrílico de metilo, acrilato de terc-butilo, acrilato de sec-butilo, metacrílico de terc-butilo, metacrílico de ciclohexilo, metacrílico de 2-etilhexilo, metacrílico de isobornilo, metacrílico de isobutilo, acrilato de isopropilo, metacrílico de isopropilo, y mezclas de estos monómeros. En el caso de estos monómeros se trata de ésteres del ácido acrílico o bien metacrílico que portan sustituyentes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alifáticos, lineales, ramificados o cíclicos, u otros grupos funcionales.

40 Para la preparación del poliacrilato también se puede utilizar acetato de vinilo en calidad de co-monómero junto con al menos uno de estos monómeros. La proporción del acetato de vinilo en la mezcla de monómeros utilizada para la preparación del poliacrilato debería encontrarse por debajo de 20% en peso, preferiblemente por debajo de 5% en peso. Particularmente preferido es un contenido en acetato de vinilo inferior a 1,5% en peso.

45 Por los ésteres del ácido acrílico o bien del ácido metacrílico que portan grupos funcionales y que pueden estar contenidos en la mezcla de monómeros utilizada para la preparación del poliacrilato se han de entender, en primer término, ésteres con contenido en grupos hidroxilo, es decir, acrilato de 2-hidroxietilo, metacrílico de 2-hidroxietilo, acrilato 3-hidroxipropilo y metacrílico de 3-hidroxipropilo. Pero también pueden considerarse sustancias tales como acrilonitrilo, metacrilonitrilo, acrilamida, acrilato de dimetilaminoetilo, etc. en el sentido de esta descripción como "ésteres del ácido acrílico o bien del ácido metacrílico con grupos funcionales".

50 No obstante, la proporción de la suma de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de 2-hidroxietilo, metacrílico de 2-hidroxietilo, acrilato de 3-hidroxipropilo y/o metacrílico de 3-hidroxipropilo en la mezcla de monómeros utilizada para la preparación del poliacrilato se encuentra por debajo de 2% en peso, preferiblemente por debajo de 1,5% en peso y, de manera particularmente preferida, por debajo de 0,2% en peso.

55 Por "esencialmente exentos de grupos funcionales" se ha de entender, por lo tanto, en el sentido de la presente invención que la proporción total de ácido acrílico, ácido metacrílico y ésteres del ácido acrílico o bien del ácido metacrílico que portan grupos funcionales (en particular los ésteres con contenido en grupos hidroxilo) en el poliacrilato se encuentra por debajo de 2% en peso, preferiblemente por debajo de 1,5% en peso. En una forma de realización particular, la proporción total de estos monómeros se encuentra por debajo de 0,2% en peso. En una forma de realización particular, ninguno de estos ésteres del ácido acrílico o bien del ácido metacrílico que portan grupos funcionales están contenidos en la mezcla de monómeros.

60

Las mezclas de monómeros pueden polimerizarse de diferente manera, p. ej. de forma iónica, en los radicales, inducidos por la luz, etc., eventualmente utilizando reticulantes tales como, p. ej., acetilacetato de aluminio, aliilglicidiléteres y/o metacrilato de glicidilo (que – en la medida en que estén presentes – están contenidos en la mezcla de monómeros en una proporción por debajo de 0,5% en peso) y, eventualmente, también utilizando

5 coadyuvantes tales como antioxidantes, estabilizadores y/o alquilmercaptanos (los cuales - en la medida en que estén presentes - están contenidos en la mezcla de monómeros en una proporción por debajo de 0,1% en peso). En calidad de medio de reacción pueden utilizarse agua, eventualmente junto con emulsionantes o disolventes orgánicos.

10 Adhesivos de contacto a base de poliacrilatos que, según la opinión de los autores de la invención, caen bajo esta definición de “esencialmente exentos de grupos funcionales” son los pegamentos de elite de la razón social National Starch, así como GMS 3083 de la razón social Solutia.

15 En una forma de realización particularmente sencilla, la matriz polímera se compone exclusivamente del principio activo (o bien de una combinación de principios activos) y del poliacrilato de acuerdo con la invención. Sin embargo, también son posibles formas de realización en las que se utiliza una mezcla de un poliacrilato sin grupo funcional con un poliacrilato con grupos funcionales.

20 En calidad de principios activos entran en consideración hormonas esteroideas que se utilizan en calidad de sustancias farmacéuticamente activas en las matrices polímeras a base de poliacrilatos sin grupos funcionales. A ellas pertenecen: andrógenos tales como, p. ej., boldenona, fluoximesterona, mestanolona, mesterolona, metandrostrolona, 17-metiltestosterona, 17 $\alpha$ -metil-testosterona-3-ciclopentilenoléter, noretandrolona, normetandrolona, oxandrolona, oximetolona, prasterona, estanolona, estanozolol, testosterona, testosterona-17-cloral semiacetal, 17 $\beta$ -cipionato de testosterona, enantato de testosterona, nicotinato de testosterona, fenilacetato de testosterona, propionato de testosterona, tiomesterona, estrógenos tales como, p. ej., benzestrol, broparoesol, clorotrianiseno, dienestrol, dietilestilbestrol, dipropionato de dietilestilbestrol, dimestrol, fosfestrol, hexestrol, metalenestrol, metestrol, colpormon, equilenina, equilina, estrógenos conjugados, hormonas, ésteres de estrógenos, estropiate, 17 $\beta$ -estradiol, estradiol, benzoato de estradiol, 17 $\beta$ -cipionato de estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, mestranol, moxestrol, mitatrienodiol, polifosfato de estradiol, quinestradiol, quinestrol, gestágenos tales como, p. ej., alilestrenol, anagestona, acetato de clormadinona, acetato de delmadinona, demegestona, desogestrel, dimetisterona, didrogesterona, etinilestrenol, etisterona, etinodiol, diacetato de etinodiol, acetato de flurogestona, gestodeno, caproato de gestonorona, haloprogesterona, 17-hidroxi-16-metilenprogesterona, 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona, caproato de 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona, levonorgestrel, linestrenol, medrogestona, medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melengestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgesterona, norgestimato, norgestrel, norgestriena, 19-norprogesterona, norvinisterona, pentagestrona, progesterona, promegestona, quingestrona y trengestona.

Ejemplo

40 Se produjeron cuatro sistemas terapéuticos transdermales (formulaciones Nº 1 a 4) que en calidad de principios activos contenían 17 $\beta$ -estradiol o bien testosterona en la matriz polímera. Como capa de respaldo se utilizó una lámina de poli(tereftalato de etileno) y el peso por unidad de superficie de la matriz polímera ascendió a 100 g/m<sup>2</sup>. (El grosor de la matriz polímera puede oscilar preferiblemente entre 15 y 30  $\mu$ m).

45 Para comparar el comportamiento en relación con el aprovechamiento del principio activo se empleó, por una parte, para la matriz polímera, Durotak 2287 en calidad de poliacrilato adhesivo de contacto con un grupo funcional, mientras que en los sistemas terapéuticos transdermales de acuerdo con la invención encontró aplicación el pegamento GMS 3083 de la razón social Solutia como un poliacrilato adhesivo de contacto en el sentido de esta descripción sin grupo funcional.

50 En las Tablas 1 y 2 se representan las cantidades acumuladas de principios activos para las respectivas matrices polímeras que se midieron en una celda de Franz que estaba provista de una membrana EVA.

Tabla 1: Comportamiento de liberación a partir de matrices polímeras con contenido en estradiol

55

Nº	Sustancias constitutivas	% de contenido	Cantidad acumulada de principio activo en [ $\mu$ g/cm <sup>2</sup> ] (después de 3 días)
1	17 $\beta$ -estradiol Durotak 2287	1,00 99,00	170,3
2	17 $\beta$ -estradiol	1,00	240,6

	GMS 3083	99,00	
--	----------	-------	--

Tabla 2: Comportamiento de liberación a partir de matrices polímeras con contenido en testosterona

Nº	Sustancias constitutivas	% de contenido	Cantidad acumulada de principio activo en [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ] (después de 3 días)
3	17 $\beta$ -estradiol Durotak 2287	2,00 98,00	575,3
4	17 $\beta$ -estradiol GMS 3083	2,00 98,00	675,5

- 5 El aprovechamiento del principio activo resulta de la cantidad acumulada de principio activo, dividida por la cantidad de principio activo contenida en el STT.

10 Como se observa, en el caso del estradiol, mediante el empleo del pegamento de poliacrilato sin grupos funcionales, pudo alcanzarse un aprovechamiento del principio activo 40% mejor, en el caso de la testosterona, un aprovechamiento del principio activo 17% mejor. Con otras palabras: el flujo acumulativo se encuentra en un factor del 40% o bien del 17% superior. Así, en el caso de una carga idéntica del principio activo se puede conseguir un mejor aprovechamiento del principio activo.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Sistema terapéutico transdermal que comprende una capa de respaldo, una capa protectora y al menos una matriz polímera con contenido en principio activo, siendo el principio activo una hormona esteroide o una combinación de hormonas esteroides, y consistiendo el polímero base de la matriz polímera en un poliacrilato adhesivo de contacto que es un homopolímero, copolímero o copolímero de bloques, el cual se puede preparar mediante polimerización de una mezcla de monómeros consistente en:
- 10 a) un monómero o una mezcla de monómeros del grupo de los ésteres del ácido acrílico o bien metacrílico que portan sustituyentes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alifáticos lineales, ramificados y/o cíclicos, sin otros grupos funcionales,
- b) eventualmente ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 3-hidroxiopropilo y/o metacrilato de 3-hidroxiopropilo, encontrándose la suma de la proporción de estos monómeros por debajo de 2% en peso,
- c) eventualmente acetato de vinilo en una proporción por debajo de 20% en peso,
- 15 d) eventualmente reticulantes en una proporción por debajo de 0,5% en peso,
- e) eventualmente coadyuvantes del grupo de los antioxidantes, estabilizadores y/o alquilmercaptanos en una proporción por debajo de 0,1% en peso.
- 20 2.- Sistema terapéutico transdermal según la reivindicación 1, caracterizado porque la polimerización de la mezcla de monómeros tiene lugar de forma iónica, en los radicales o inducida por la luz en agua que puede contener emulsionantes, o en disolventes orgánicos en calidad de medio de reacción.
- 3.- Sistema terapéutico transdermal según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la mezcla de monómeros contiene acetato de vinilo en una proporción por debajo de 5% en peso.
- 25 4.- Sistema terapéutico transdermal según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en la mezcla de monómeros se utiliza en calidad de reticulante acetilacetato de aluminio, alilglicidiléter y/o metacrilato de glicidilo.
- 30 5.- Sistema terapéutico transdermal según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el grupo de los ésteres del ácido acrílico o bien del ácido metacrílico, que contienen sustituyentes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alifáticos lineales, ramificados y/o cíclicos, sin otros grupos funcionales, se compone de acrilato de n-butilo, metacrilato de n-butilo, acrilato de etilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de etilo, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, acrilato de terc-butilo, acrilato de sec-butilo, metacrilato de terc-butilo, metacrilato de ciclohexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de isobornilo, metacrilato de isobutilo, acrilato de isopropilo, metacrilato de isopropilo, y mezclas de estos monómeros.
- 35 6.- Sistema terapéutico transdermal según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la mezcla de monómeros está exenta de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 3-hidroxiopropilo y/o metacrilato de 3-hidroxiopropilo.
- 40 7.- Sistema terapéutico transdermal según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la hormona esteroide es 17β-estradiol, etinilestradiol, acetato de estradiol, levonorgestrel, noretindrona, acetato de noretindrona o testosterona.
- 45 8.- Sistema terapéutico transdermal según una de las reivindicaciones 1 a 7 para su aplicación en el tratamiento del hipogonadismo, para la terapia de sustitución hormonal o para la contracepción.